

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)

Arbeit unter Leitung von P. D. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Lebercirrhose nach Hepatitis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Albert Hochstrasser
von Luzern

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Uehlinger
und von P. D. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Juris - Verlag Zürich
1953

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)

Arbeit unter Leitung von P. D. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Lebercirrhose nach Hepatitis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Albert Hochstrasser

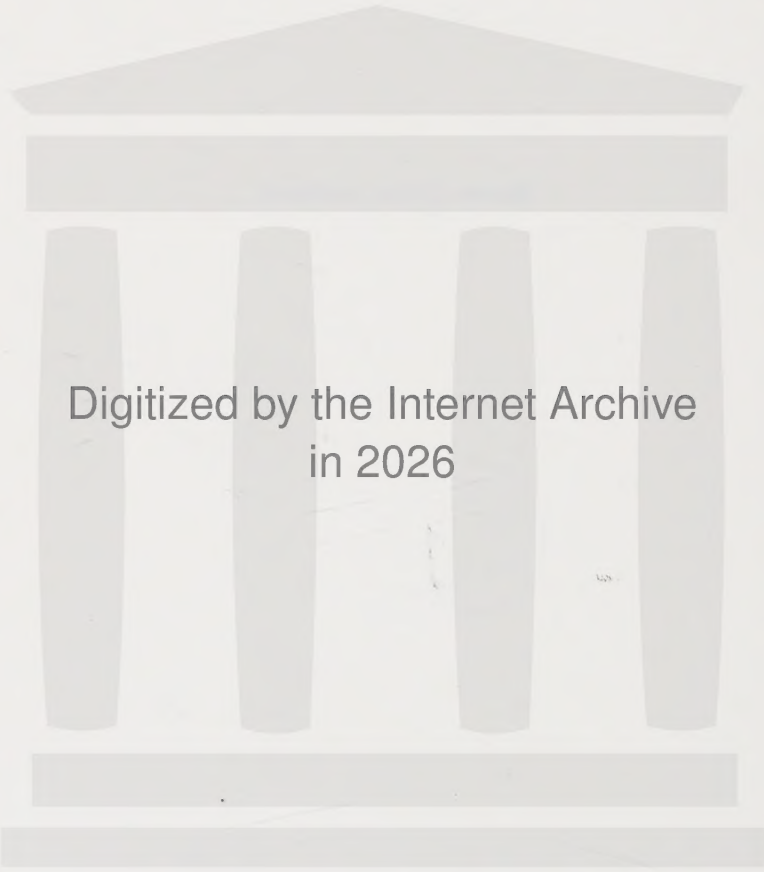
von Luzern

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Uehlinger
und von P. D. Prof. Dr. H. U. Zollinger

Juris-Verlag Zürich

1953

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507223_0052

I. Einleitung

Die Virushepatitis erscheint epidemiologisch in zwei Formen:

1. als sog. "Hepatitis epidemica" mit einer Inkubationszeit von 4 - 6 Wochen, wobei der Erreger auf enteralem Weg aufgenommen wird, und
2. als sog. "Serum-Hepatitis", deren Inkubationszeit 12 - 14 Wochen dauert, und die parenteral, z. B. durch infiziertes Serum oder Instrumente übertragbar ist. Bis heute konnte kein bestimmter Virusstamm für die eine oder andere Hepatitisform verantwortlich gemacht werden. Im Sinne einer Arbeitshypothese betrachten wir daher diese Hepatitiden als einheitliches Krankheitsbild, dies umso mehr, als sich beide Erscheinungsformen weder in Verlauf und Prognose, noch pathologisch - anatomisch unterscheiden lassen. Die Restitutio ad integrum ist nach biopsischen Untersuchungen die Norm. Die letal verlaufenden Fälle (ca. 0,1 %) sind in der überwiegenden Mehrzahl auf akute, resp. subakute Leberdystrophien zurückzuführen. So fanden sich unter 10'000 Sektionen des pathologischen Institutes der Universität Zürich 42 Fälle mit diesem Ausgang. Seltener können aber auch cirrhoseartige Bilder entstehen. Es ist das Ziel dieser Arbeit, die zeitliche Entwicklung und den Verlauf dieser posthepatitischen Cirrhosen darzustellen, die morphologischen Befunde zu deuten und gegenüber andern Cirrhoseformen abzugrenzen.

II. Material und Einteilung

Die Untersuchung erstreckt sich auf 39 Fälle von Lebercirrhose nach Virushepatitis, die von 1940 - 1952 im pathologischen Institut Zürich zur Autopsie kamen. Weitere 7 willkürlich herausgegriffene Fälle von posthepatitischer Leberdystrophie dienen zum Vergleich und zum Studium der akuten Verlaufsform. Um die verschiedenen Möglichkeiten des Entstehens cirrhotischer Bilder bei Virushepatitis zu studieren, haben wir unser Beobachtungsgut entsprechend der Schädigungsintensität (= Verlaufsdauer) in folgende Gruppen unterteilt:

1. Gruppe: Perakuter Verlauf.
2. Gruppe: Akuter Verlauf.
3. Gruppe: Subchronischer Verlauf.
4. Gruppe: Chronischer Verlauf.

III. Morphologie

Die erste Gruppe umfasst 7 Fälle, welche innerhalb 7 - 14 Tagen seit den ersten klinischen Manifestationen zur Untersuchung kamen. Es handelt sich dabei in 2 Fällen um Probeexcisionen im Frühstadium, während von den übrigen 5 Patienten 3 nach Coma hepaticum, einer nach Oesophagusblutung und einer im Anschluss an eine letal ausgegangene Narkose zur Autopsie gelangten. Makroskopisch konstatieren wir ein Lebergewicht von rund 1100 gr mit deutlicher Verkleinerung des Organs. Die Oberfläche ist durchwegs glatt und von dunkelroter Farbe; 2 Fälle weisen auch gelbliche Partien auf. Die Schnittfläche bietet in allen Fällen ein buntes Bild von unregelmässig grossen, unscharf begrenzten roten bis gelblichen Bezirken. Eine Läppchenzeichnung ist höchstens in den gelblichen Abschnitten erkennbar; in den roten Partien ist sie vollständig verwischt. - Die Konsistenz der Leber ist in allen Fällen stark herabgesetzt, während umgekehrt die Brüchigkeit erhöht ist. - Das Gewicht der Milz zeigt keine Abweichung von der Norm. In einem Fall finden sich 3000 cm³ Ascites.

Im mikroskopischen Bild vermissen wir den normalen Läppchenbau; ausgedehnte, ganze Leberabschnitte umfassende Gebiete mit Zelltrümmern, vermischt mit Erythrocyten und spärlichen Leukocyten stehen im Vordergrund. In geringerem Ausmasse finden sich Partien, deren Läppchenzentren mit Detritusmassen angefüllt sind, während die randständigen Parenchymreste eine auffällige Dissoziation der Zellbalken, sowie eine diffuse, meist feintropfige Verfettung der einzelnen Leberzellen aufweisen. Ebenso ist ubiquitär intracelluläres Gallepigment nachweisbar; Gallezyylinder oder Gallethromben sind nicht vorhanden. - Auf keinem Schnitt können regenerierende Leberzellen oder Gallengangswucherungen festgestellt werden. - Das Bindegewebe zeigt wenig Veränderungen; die Glisson'schen Scheiden sind nicht verbreitert, ebenso fehlen intertrabekuläre oder strangförmige Faserbildungen. Die Kapillaren sind weit, ihre Wandung erscheint hier und da aufgequollen. In den meisten Fällen findet sich eine leichte Aufsplitterung der Silberfasern. - Mässig starke Infiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen sowie von einzelnen Polynukleären sind vorwiegend in den Glisson'schen Scheiden lokalisiert.

Der 2. Gruppe gehören 13 Fälle an mit einer Erkrankungsdauer von 2 - 8 Wochen. Von den 10 letal verlaufenen Fällen war in 8 Fällen ein Co-

ma hepaticum, in einem Fall eine Glomerulosklerose und bei einer weiteren Beobachtung eine Panmyelophthase die Todesursache. Bei den Fällen 11, 12 und 13 handelte es sich um Probeexcisionen.

Die makroskopische Untersuchung ergibt ein durchschnittliches Lebergewicht von 1000 gr, wobei jedoch das Organ in zwei Fällen nur 600, in einem weiteren Fall hingegen 1950 gr wiegt. Mit Ausnahme des letzten Falles ist die Leber stets auffällig verkleinert. Die Oberfläche ist durchwegs glatt und von brauner bis roter, zuweilen auch von gelblicher Farbe. Auf der Schnittfläche wechseln unscharf begrenzte rote und braune Bezirke mit gelblichen Partien, eine deutliche Läppchenzeichnung ist nirgends zu erkennen. Alle Organe weisen eine herabgesetzte Konsistenz und eine leicht erhöhte Brüchigkeit auf. - Das Gewicht der Milz ist durchschnittlich um einen Drittel über die Norm erhöht. Die grösseren Gallenwege sind frei, Oesophagusvarizen werden nicht vorgefunden. In 2 Fällen sind je 5000 cm³ Ascites vorhanden.

Auf dem mikroskopischen Schnitt erscheint der Läppchenbau undeutlich; in den Läppchenzentren liegen Zell- und Kerntrümmer, während die peripheren Läppchenanteile aus lockeren Leberzellhaufen ohne Balkenstruktur bestehen. Diese Zellen sind z. T. atrophisch, z. T. diffus feintropfig verfettet und mit intracellulärem Gallepigment beladen. Es können keine Gallezyylinder, in 5 Fällen jedoch Gallethromben gefunden werden. Einzelne Fälle weisen Anzeichen von Parenchymregeneration auf. Stets sind Gallengangswucherungen vorhanden. - Die Glisson'schen Scheiden sind leicht verbreitert. Eine intralobuläre Bindegewebsvermehrung in Form feiner kollagener Fasern ist in 10 Fällen deutlich nachweisbar; 6 mal ist sie mit regellos verteilten Bindegewebssträngen kombiniert. - Die Kapillaren zeigen selten kollagene Wandverdickungen, doch sind nach Spezialfärbung überall deutlich verdickte, z. T. aufgesplitterte Silberfasern sichtbar. Die Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen ist in den meisten Fällen mässig; polynukleäre Leukocyten finden sich spärlich.

In der 3. Gruppe sind 14 Fälle zusammengefasst, welche nach einer Krankheitsdauer von 9 - 18 Wochen untersucht wurden. In einem Fall lag eine Probeexcision vor, während 12 Fälle nach Coma hepaticum und ein Fall nach Meningitis purulenta seziert worden waren.

Das Gewicht der Leber liegt in diesen Fällen durchschnittlich bei 1000 gr, wobei allerdings das Organ in einem Fall 2450 gr, in 2 Fällen

nur 750 gr wiegt. Die Verkleinerung ist meist augenfällig. Die Oberfläche ist in 2 Fällen runzlig, in allen übrigen feinhöckrig; die Farbe ist vorwiegend braun, doch kommen stets auch gelbliche Partien vor. Auf der Schnittfläche erscheinen ebenfalls braune Abschnitte neben undeutlich begrenzten gelblichen Feldern geringerer Ausdehnung. In 4 Fällen sind daneben rötliche Bezirke vorzufinden. Meist ist auch eine anuläre Zeichnung angedeutet. Die Konsistenz der Leber weist durchwegs eine mässige Zunahme auf, während die Brüchigkeit deutlich vermindert ist. - Das Milzgewicht liegt im Bereich der Norm. Oesophagusvarizen oder Veränderungen der grössern Gallenwege sind nicht vorhanden. In 8 Fällen finden sich 200 - 2000 cm³ Ascites, im Durchschnitt 1600 cm³. Mikroskopisch erscheint der Leberaufbau schwer gestört: Es liegen vor allem Pseudolobuli und Parenchymgirlanden vor. Nekrotische Partien sind nur 2mal deutlich ausgeprägt. Die Zellbalken sind z. T. kompakt, z. T. dissoziiert; die Leberzellen sind diffus feintropfig, in 4 Beobachtungen grosstropfig verfettet. Intracelluläres Gallepigment wird 2mal nachgewiesen. 4 Fälle weisen Gallethromben, 3 Fälle Gallezylinder auf. Meist können regenerierende Leberzellen und stets auch Gallengangswucherungen festgestellt werden. Die Pseudolobuli und Parenchymgirlanden sind bei 7 Beobachtungen eingefasst durch deutliche Bindegewebsstränge, während feine kollagene Fasern einzelne Leberzellen oder Zellhaufen umspinnen. In 3 Fällen ist die Bindegewebsvermehrung bei Fehlen der intercellulären Fasern auf die Strangbildung beschränkt, während umgekehrt 4 Fälle nur eine netzförmige Kollagenisierung innerhalb des Leberparenchyms aufweisen.

Die 12 Fälle der 4. Gruppe weisen eine Krankheitsdauer von 4 - 12 Monaten auf; einmal zog sich die Krankheit schubweise über Jahre hin. Bei einem Patienten trat der letale Ausgang infolge Ulcusblutung, bei einem andern infolge Encephalorrhagie ein; in den übrigen 10 Fällen war ein Coma hepaticum die Todesursache.

Die makroskopischen Befunde sind recht unterschiedlich: 5 Fälle weisen ein Lebergewicht von ca. 700 gr, 5 Fälle ein solches von 1500 gr und 2 Fälle ein solches von 1700, resp. 1850 gr auf. Proportional zum Gewicht ist auch die Grösse des Organs verschieden. Die untergewichtigen, verkleinerten Lebern zeigen eine flachhöckrige, die normal schweren eine grobhöckrige und die übergewichtigen eine knollige Oberfläche. Die Farbe ist durchwegs braun-gelb. Die Schnittfläche setzt sich ebenfalls aus braunen und gel-

ben Partien zusammen, zu denen in einzelnen Fällen rötliche, in andern Fällen grünliche Bezirke hinzukommen. Meistens ist eine deutliche anuläre Zeichnung vorhanden. Die Konsistenz ist überall stark erhöht, die Brüchigkeit vermindert. In allen Fällen ist die Milz übergewichtig. Sie wiegt in 5 Fällen über 300 gr. Oesophagusvarizen können in 3 Fällen festgestellt werden, während die grossen Gallenwege stets frei durchgängig sind. 6 mal bestand ein Ascites von $300 - 13'000 \text{ cm}^3$ (durchschnittlich 3500 cm^3).

Mikroskopisch setzt sich die Leber aus Pseudolobuli zusammen, zu denen sich in einzelnen Fällen knotige Hyperplasien gesellen. Die Zellbalcken sind meist kompakt. 8 Fälle weisen mässige bis ausgedehnte Parenchymnekrosen auf. In der Hälfte der Beobachtungen kann eine mässige gross-tropfige Verfettung nachgewiesen werden; nie fehlt diffus intracellulär gelagertes Gallepigment. Gallezylinder liegen einmal, Gallethromben 4 mal vor. Stets finden sich mehrkernige, in Regeneration befindliche Leberzellen und Gallengangswucherungen. Die Bindegewebsvermehrung ist durchwegs deutlich; in 3 Fällen konstatieren wir ein das Leberparenchym zertrennendes, einzelne Zellen oder Zellhaufen umschliessendes feines kollagenes Netzwerk. Grobe, regellos durch die Läppchen führende Bindegewebsstränge finden sich in 3 Fällen. Die übrigen 6 Lebern weisen sowohl die feine intratrabekuläre, wie auch die massive strangförmige Bindegewebsanordnung auf. Die pericapillären Silberfasern sind auffällig vermehrt und verdickt. In allen Fällen ist auch eine ubiquitäre Infiltrierung mit Lymphozyten und Plasmazellen nachweisbar.

IV. Besprechung

Die Befunde der ersten Gruppe entsprechen der akuten gelben oder gelb-roten Leberdystrophie. Die Leber ist verkleinert, untergewichtig, von gelblicher-dunkelroter Farbe. Die Oberfläche ist glatt. Die Schnittfläche bietet ein buntes Bild mit verwischter Läppchenzeichnung; die Konsistenz ist bei erhöhter Brüchigkeit stark herabgesetzt. - Im mikroskopischen Bild ist der Läppchenbau undeutlich mit ausgedehnten zentralen Nekrosen. Die Leberzellen sind auffallend dissoziiert, diffus verfettet und mit intracellulärem Gallepigment beladen. Es finden sich weder Parenchymregenerate, noch Kapillarsprossen. Die Kapillarwand ist aufgequollen, die Silberfasern

zum Teil aufgesplittert, aber nicht verdickt. Die Glisson'schen Scheiden erscheinen nicht verbreitert, sind jedoch mässig infiltriert mit Lymphocyten und Plasmazellen und wenigen Polynukleären.

Bei der zweiten Gruppe finden wir das Bild der subakuten roten Leberdystrophie mit Verkleinerung und Gewichtsverminderung der Leber bei glatter, braun-roter Oberfläche. Die Schnittfläche ist bunt, undeutlich gezeichnet. Die Konsistenz ist herabgesetzt, die Brüchigkeit mässig erhöht. - Mikroskopisch erscheint nun ein lockeres, bindegewebiges Stroma anstelle der zentralen Nekrosen. Die Leberzellen weisen starke Dissoziation, diffuse Verfettung und Pigmentation auf. Hier und dort sind Kapillarwände kollagen verdickt. Gallengangswucherungen als Ausdruck mesenchymaler Regeneration finden sich überall. Ebenso erscheint ein intertrabekuläres und intracelluläres Netzwerk feinsten kollagener Fasern nicht selten. Die Glisson'schen Scheiden sind ausgezogen, mässig infiltriert mit Lymphocyten und Plasmazellen und seltenen Polynukleären.

In der dritten Gruppe besteht schon eine deutliche Lebercirrhose: Grösse und Gewicht der Leber liegen unter der Norm. Die Oberfläche ist gelbbraun und feinhöckrig. Auf der Schnittfläche erscheint eine anuläre Zeichnung; die Konsistenz ist erhöht, die Brüchigkeit herabgesetzt. - Unter dem Mikroskop finden wir das Leberparenchym aufgelöst in Pseudolobuli oder Girlanden; Dissoziation und Nekrosen sind nur im akuten Schub vorhanden. Vier Fälle weisen grosstropfige, die restlichen zehn Fälle diffus feintropfige Verfettung auf. Pigmentation ist selten nachweisbar. Die Kapillarwände sind deutlich kollagenisiert, wobei die Silberfasern verdickt erscheinen (Abb. 1). Neben Gallengangswucherungen zeigt auch das Leberparenchym deutliche Regeneration. Netzförmiges intratrabekulär und intercellulär gelegenes Bindegewebe kann in den meisten Fällen nachgewiesen werden, ebenso strangförmiges Ersatzbindegewebe. Die Glisson'schen Scheiden sind ausgezogen und lymphoplasmocytär infiltriert.

Die schwer untergewichtigen grobhöckrigen Lebern der vierten Gruppe zeigen eine gelb-braune Oberfläche und eine anuläre Zeichnung der Schnittfläche. Die Konsistenz ist stark erhöht, die Brüchigkeit vermindert. Es handelt sich in der Mehrzahl um grobknotige Lebercirrhosen. - Das mikroskopische Bild weist kompakte Pseudolobuli und Hyperplasien auf. Die Leberzellen sind mässig grosstropfig verfettet. Es finden sich straffe Züge postnekrotischen Bindegewebes meist neben intratrabekulärem und intercellulä-

rem Netzwerk kollagener Fasern. Die Glisson'schen Scheiden stehen untereinander in Verbindung und zeigen häufig Infiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen.

Nach der Rekapitulation der Befunde stellt sich die Aufgabe, die vorgefundenen Veränderungen nach Virushepatitis von Cirrhosen anderer Genese abzugrenzen. Unter einer Cirrhose verstehen wir den Endzustand mannigfaltiger Einwirkungen auf das Leberparenchym, welche zu Degeneration und Umbau von Lebergewebe mit gleichzeitiger Bindegewebsvermehrung führen. Die Schwierigkeiten einer befriedigenden Einteilung ergeben sich daraus, dass aetiologisch verschiedene Faktoren zu einem morphologisch kaum unterscheidbaren Resultat führen können. Immerhin gibt es morphologische Anhaltspunkte, nach denen wir auch pathogenetisch ähnliche Cirrhosen unterscheiden können. Wir schlagen demnach folgende Einteilung der Lebercirrhosen vor: *)

Lebercirrhosen

- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| A. Geordnete | B. Ungeordnete (Ubiquitäre Narben) |
| a) <u>Panlobuläre</u> | Postdystrophische |
| Hepatitis epidemica | Lues (Hepar lobatus) |
| Serumhepatitis | Basedow |
| Morbus haemolyticus neonatorum | Tuberkulose |
| b) <u>Periportale</u> | |
| 1) Ductogen: Cholostatisch | |
| Cholangitisch | |
| Cholangiolitisch | |
| 2) Haematogen: Laennec | |
| Pigment | |
| Wilson | |
| c) <u>Zentroazinäre</u> | |
| Stauung | |

Wir stellen zunächst auf die Anordnung des Bindegewebes ab, womit wir Prozesse mit unregelmässig verteilter Narbenbildung ("ungeordnete Cirrhosen") von solchen abgrenzen, bei denen das Bindegewebe in bestimmter, für das ganze Organ einheitlicher Anordnung und zwar in Bindung an

*) nach mündlicher Mitteilung von Zollinger

die Normalstruktur der Leber auftritt. Bei den Letzteren, "geordnete Cirrhosen" genannt, lässt sich eine Gruppe mit "panlobulärer", d.h. das Läppchen diffus durchsetzender Bindegewebsvermehrung zusammenfassen. Ihr gegenüber steht eine Gruppe mit "periportal" und schliesslich eine dritte mit "zentroazinärer" Bindegewebsvermehrung.

Das vorgeschlagene Schema nimmt Bezug auf die Einteilung angelsächsischer Autoren (nach H i m s w o r t h), welche "postnecrotic scarring" und "diffuse fibrosis" unterscheiden und damit teilweise auf den Unterschied in der Pathogenese hinweisen. Mit ihnen stimmt die Auffassung des Japaners A m a n o überein, wonach eine Virushepatitis je nach der Schwere der Läsion grundsätzlich in "posthepatitic fibrosis" oder in "secondary cirrhosis" übergehen kann. Zudem entspricht unsere Einteilung der Erkenntnis, dass die früheren Begriffe wie atrophische, hypertrophische, grobknotige Cirrhosen, granulierten Formen und Marchand'sche Hyperplasie nur Unter- und Spielformen von Cirrhosen darstellen, wie sie sich aus dem Grad des Leberumbaus ergeben (Thaler).

Die Abgrenzung posthepatitischer Cirrhosen von andern geordneten Cirrhosen wird ermöglicht durch das Vorliegen eines kollagenen intratrabekulären und intercellulären Bindegewebsnetzes - deshalb "panlobulär" genannt - , welches bei periportal, wie bei zentroazinären Cirrhosen fehlt. Bezüglich der ungeordneten Cirrhosen ist die Differentialdiagnose einer posthepatitischen Cirrhose schwierig; man ist auf den Nachweis spezifischer Granulome (Tbc, Lues) angewiesen, um eine ungeordnete Cirrhose anderer Ätiologie eindeutig von einer posthepatitischen zu unterscheiden.

Analysieren wir unser Beobachtungsgut bezüglich der anatomischen Entwicklungsphasen der Lebercirrhose nach Virushepatitis, so geht der Einfluss des Zeitfaktors auf die Gruppen 1 - 4 aus der Zusammenstellung in Abb. 2 hervor: Die Entwicklung von Leberveränderungen, welche für die einzelnen Gruppen charakteristisch sind, ist an bestimmte Zeitspannen gebunden. Damit ergeben sich umgekehrt aus den morphologischen Veränderungen Anhaltspunkte für die nachträgliche Feststellung der Krankheitsdauer:

Frühestens drei Wochen nach Krankheitsbeginn finden sich die ersten Anzeichen einer cirrhotischen Veränderung. Die Oberfläche der Leber ist vorwiegend glatt, in einzelnen Fällen leicht runzlig. Mikroskopisch lassen sich die Ausbildung eines intratrabekulären, intercellulären kollagenen

Netzwerkes, eine Verbreiterung der Glisson'schen Scheiden und andeutungsweise auch Gallengangsprossungen erkennen.

Nach ca. 2 Monaten wird neben der Stromareaktion die hepatozelluläre Regeneration deutlicher, wodurch das lockere postdystrophische Bindegewebe zusammengeschoben und strangförmig ausgezogen wird. Zugleich verbreitern sich die Glisson'schen Scheiden weiter; die Oberfläche der Leber wird damit feinhöckrig. Auf der Schnittfläche wird eine anuläre Zeichnung angedeutet.

Mit fortschreitender Entwicklung gewinnt die Parenchymregeneration nach ca. 5 Monaten die Oberhand. Die Gebiete mit panlobulärer Cirrhose (die ursprünglichen, erhalten gebliebenen Läppchenanteile) treten hinter den Parenchymregeneraten mehr und mehr zurück. Das postdystrophische Bindegewebe ist durch Schrumpfung und Parenchyndruck gestrafft, die Glisson'schen Scheiden sind anulär verbunden. Die Oberfläche wird flachhöckrig, bei knotigen Hyperplasien grobhöckrig. Die Schnittfläche bietet eine unregelmässige Zeichnung anulärer Bindegewebszüge.

Abb. 3 verdeutlicht, wie sich der prozentuale Anteil des Leberparenchyms am Läppchenaufbau während der Entwicklung der posthepatitischen Cirrhose ändert. Ebenso sind die Anteile der reparativen Gewebe (postdystrophisches und panlobuläres Bindegewebe) im Verlaufe des Krankheitsprozesses dargestellt.

Der klinische Verlauf unserer letalen Fälle ist in der Regel gekennzeichnet durch eine allmähliche Progredienz von uncharakteristischen Beschwerden (Völlegefühl, Unwohlsein, dumpfe Leberschmerzen, Erbrechen, subfebrile Temperaturen) bis zum Umschlag in Ikterus und plötzlichem Coma. Die Unterschiede in der Krankheitsdauer der einzelnen Fälle beruhen wohl einerseits auf der unterschiedlichen Ausdehnung des primären Parenchymschadens und anderseits auf der reparativen Potenz der befallenen Leber. Das gemeinsame Merkmal fast aller unserer Fälle ist das abrupte Ende unter den Symptomen akuter Leberinsuffizienz, wie dies aus Abb. 4 hervorgeht. Im Gegensatz zu dieser remissionslosen Verlaufsform stehen rund ein Viertel unserer Fälle, bei denen die Hepatitis zunächst klinisch abheilte. Erst nach einem Intervall von 6 Wochen bis 8 Monaten mit oder ohne subjektive Symptome trat plötzlich erneut Ikterus auf mit anschliessendem Coma und Exitus letalis. Zwei solcher Fälle sind in obigen Schema durch gestrichelte Linien dargestellt. Nur in einem Fall zog sich der Verlauf mit recidivierendem Ikterus über Jahre hin.

6 Patienten waren interkurrent gestorben (Clomerulosklerose, Narkosezwischenfall, Ulcusblutung, Panmyelophthase, Meningitis purulenta); in einem Fall war ein Ikterus überhaupt nie aufgetreten.

In Bezug auf die Pathogenese stellen wir grundsätzlich fest, dass die vielfältigen morphologischen Veränderungen, die wir in unseren posthepatitischen Cirrhosefällen vorfinden, auf qualitativen und quantitativen Unterschieden der Parenchymschädigung beruhen. Ein massiver, die ganze Leber erfassender Zelluntergang wäre von totaler narbiger Umwandlung gefolgt; doch erlebt der Patient diesen Zustand nie. Liegen etwas weniger massive Nekrosen, verteilt auf verschiedene Leberabschnitte vor, so ergibt sich durch narbige Organisation und Regeneration das Bild der "postdystrophischen, ungeordneten Cirrhose". Typisch dafür ist das Ueberschreiten der Läppchenbezirke durch die Vernarbungsprozesse (Wallgren, Roholm, Iversen, Bergstrand, Hilding, Damoran). Anlässlich der Basler Hepatitisepidemie im Jahre 1946 konnten Werthemann und Bodoky Befunde erheben, die sich mit den Feststellungen dieser Autoren im wesentlichen decken. Nach Thaler soll eine bis in die Läppchenperipherie reichende Nekrose die Voraussetzung für die Bildung von Pseudolobuli sein.

Unauffälliger sind die morphologischen Veränderungen, wenn die Einwirkung des Hepatitisvirus nicht zu Nekrose, sondern nur zu weniger intensiven degenerativen Veränderungen im Leberparenchym führt (Atrophie, Verfettung, Vakuolenbildung, Dissoziation der Zellbalken). Wir sprechen in dieser akuten Phase von einer Hepatose; über die Deutung dieser Befunde gehen jedoch die Meinungen stark auseinander. Eppinger betrachtet ein entzündliches Oedem der Leber als das primäre Zeichen einer Hepatitis; nach Voegt, Kalk und Siegmund ist die Hepatitis primär eine Kapillaritis, als deren Folge Hypoxämie, Degeneration und Nekrose des Leberparenchyms auftreten. Lucké hingegen hat an einem sehr ausgedehnten autoptischen Material gezeigt, dass sowohl akut, wie auch subakut letal verlaufende Hepatiden keine Veränderungen der Kapillarstruktur aufweisen; er konnte diese Beobachtung auch in Schnitten bestätigen, welche von klinisch wie auch pathologisch-anatomisch ausgeheilten Fällen von Hepatitis gewonnen waren. - Auch Nicod ist der Ansicht, dass die Leberzelle und nicht die Kapillare der primäre Angriffspunkt des Virus sei. Er könnte die immer wieder bioptisch festgestellte Restitutio ad integrum mit einer ursprünglichen Kapillaritis nicht vereinbaren. - In einem

Hepatitisfall, der am 3. Krankheitstag an einer Blutung nach Tonsillektomie ad exitum kam, stellte Roulet Degeneration und Nekrosen isolierter Leberzellen fest, fand aber weder ein entzündliches Oedem (Eppinger), noch Gefässschäden. Ferner weist Kühn darauf hin, dass im Frühstadium der Hepatitis eine Auflockerung der periportalen Felder mit lymphoplasmacytären Infiltraten auftritt, während im Läppchen einzelne degenerierte Leberzellen, aber keine seröse Entzündung vorzufinden sind. Ebenso hält Thaler (1953) dafür, dass den zentralen Nekrosen eine primäre Leberzellschädigung zugrunde liegt. Es entstünden dabei die "roten oder hyalinen Körper" (von Siegmund erstmals beschrieben), die als sog. "Einschlusskörper" (Benda, Gerlach, Rissel, Thaler) charakteristisch für eine Virushepatitis sein sollen. Ferner seien diese Einschlusskörper den "Councilman bodies" gleichzusetzen. Wir schliessen uns der Ansicht an, wonach der Leberzellschaden primär ist und erst sekundär von einer Laesion der anliegenden Kapillaren gefolgt wird. Die Gitterfasern der Kapillaren werden zunächst aufgelockert, dann auffällig vermehrt und verdickt (Abb. 1); schliesslich tritt eine kollagene Umwandlung ein. Dadurch entsteht ein feinmaschiges Netzwerk, worin einzelne Leberzellen oder Zellhaufen eingesponnen sind. Der ursprüngliche Läppchenbau wird aufgelockert und undeutlich (Abb. 5 II). Es resultiert daraus eine "diffuse hepatic fibrosis", wie sie Hims worth als Folge parenchymaler Degeneration beschreibt. Wir ziehen den Ausdruck "panlobuläre Cirrhose" vor, denn ausser den ungeordneten sind alle Cirrhosen "diffus" bezüglich der Leber. Das Wesentliche der hier diskutierten Form ist die Tatsache des Befalls aller Läppchenabschnitte (zentral, intermediär und peripher); die Leberzellen sind dissoziiert (= Verlust der Balkenstruktur) und von einem feinen netzförmigen Faserwerk kollagenisierter Silberfasern umspinnen. - Ähnliche Veränderungen haben Cameron und Oakly im Tierexperiment hervorrufen können, indem sie übermässig fettreiche Diät verfütterten. Neben den geordneten panlobulären und den ungeordneten postdystrophischen Cirrhosen stossen wir recht häufig auf Mischformen. Sie dürften dadurch entstehen, dass auf der einen Seite im Läppchenzentrum Nekrosen auftreten, welche sich bis in die Läppchenperipherie ausdehnen und sich mit benachbarten Nekrosepartien vereinigen können. Bei der nachfolgenden bindegewebigen Organisation entstehen die straffen Faserzüge entsprechend der postdystrophischen Narbenbildung. Andererseits zeigt das in der Intermediärzone oder der Läppchenperipherie erhalten gebliebene Leberparenchym degenerative

Veränderungen, welche die Entwicklung einer perikapillären Fibrose zur Folge haben (Abb. 6, Abb. 5 III). Eine starke Regeneration von Leberparenchym kann jedoch im mikroskopischen Bild die Gebiete mit panlobulärer Cirrhose stark in den Hintergrund drängen.

Wie bereits betont, heilt jedoch die Virushepatitis in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gänzlich aus. Lucké hat auf Grund bioptischer Untersuchungen gezeigt, dass bei normalem Verlauf auch eine anatomische Restitutio ad integrum stattfindet. Wohl treten in der Leber kleine Degenerations- oder sogar Nekroseherde auf, doch können sie durch regenerierendes Leberparenchym ersetzt werden, jedoch nur so lange, als das retikuläre Bindegewebe der betroffenen Abschnitte im Wesentlichen unbeschädigt bleibt (Roessle) wie dies Abb. 5, I zeigt. Diese Voraussetzung eines intakten Retikulums anerkennen auch Perkins, Baggenstos und Snell, ferner Nicod, Weinbren, Kühn und Thaler. Unser Beobachtungsgut weist 11 panlobuläre, 9 ungeordnete, postdystrophische Cirrhosen und 19 Mischfälle auf. Wir haben bereits früher darauf hingewiesen, dass das Zustandekommen der einen oder andern Cirrhoseform auf qualitativen und quantitativen Unterschieden des virusbedingten Parenchymschadens beruhen dürfte.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchung erstreckt sich auf 39 subakut bis chronisch verlaufene Fälle von Virushepatitiden, deren mikroskopische Leberstruktur mit 7 Fällen akuter Verlaufsform verglichen wird. Während die Befunde bei ganz akutem Verlauf der gelben Leberdystrophie entsprechen, finden sich bei protrahiertem Verlauf cirrhotische Veränderungen. Das Bindegewebe ist dabei vermehrt und tritt grundsätzlich in zwei verschiedenen Anordnungen auf: Entweder als regellos verteilte massive Stränge zwischen intaktem Leberparenchym, oder als feinmaschiges, das Läppchen diffus durchsetzendes Netzwerk. Die Strang- und Narbenbildung ist auf bindegewebige Organisation total oder teilweise nekrotischer Leberläppchen zurückzuführen, woraus eine "ungeordnete, postdystrophische Lebercirrhose" resultiert. Im Gegensatz dazu entsteht die feinmaschige intralobuläre Bindegewebsvermehrung dadurch, dass die Gitterfasern der Kapillaren im Leberläppchen eine Kollagenisierung erfahren. Diese kollagene Umwandlung ist Ausdruck eines Kapillarschadens, welcher durch Stoffwechselprodukte der primär virusgeschädigten Leberzellen hervorgerufen wird. Diese diffuse, das ganze Läppchen erfassende Bindegewebsvermehrung ist das wesentliche Merkmal einer "geordneten, panlobulären Cirrhose". Sie entwickelt sich grundsätzlich nach diffusen Parenchymschäden der Leber ohne Uebergang in Nekrose. In unserem Beobachtungsgut handelte es sich aetiologisch ausschliesslich um die Folgen von Virushepatitiden.

Literaturverzeichnis

- Amano S. : Acta Med. Univ. Kioto 30, 183 (1952)
- Aufdermaur M. : Gastroenterologia 14, 468 (1951)
- Benda L., F. Gerlach, E. Rissel u. H. Thaler: Arch. Virusforschung 4, 89 (1949)
- Bergstrand H. : Ueber ak. u. chron. gelbe Leberdystrophie. Thieme Leipzig (1930)
- Cameron G. u. F. Oakly: J. Path. and Bact. 38, 17 (1934)
- de la Cuadra J. : Praxis 1950, 12, 246
- Damodaran K. : Brit. med. J. 1948, I, 1079
- Ellenberg M. u. K. E. Ossermann: Am. J. Med. 2, 170 (1951)
- Eppinger H. : Die Leberkrankheiten. Springer, Wien 1937
- Himsworth H. P. : Liver and its diseases, Scient. Publ., Oxford 1950
- Kühn H. A. : Beiträge path. Anat. 109, 589 (1947)
- Loeffler H. : Gastroenterologia 69, 258 (1944)
- Lucké B. Amer. J. Path. 20, 471 (1944)
- Lucké B. u. B. Mallory: Amer. J. Path. 22, 867 (1946)
- v. Meyenburg H. : Beitr. path. Anat. 103, 379 (1939)
- Nicod J. L. : Gastroenterologia 71, 62 (1946)
- Oppermann A. u. P. Wedekind: Dtsch. med. Wschr. 75, 1744 (1950)
- Perkins R. F., A. M. Snell u. A. H. Baggenstos: Preceed. Mayo Clin. 25, 287 (1950)
- Roholm K. u. P. Iversen: Acta med. scand. 102, 1 (1939)
- Rössle R. : Schweiz. med. Wschr. 59, 4 (1929)
- Roulet F. : Virchow Arch. 310, 432 (1943)
- Siegmund H. : Münch. med. Wschr. 1, 463 (1942)
- Thaler H. : Beiträge path. Anat. 112, 173 (1952)
- Thaler H. : Schweiz. Zschr. Path. u. Bakt. 16, 2 (1953)
- Virchow R. : Virchow Arch. 32, 117 (1865)
- Wallgren A. : Acta paed. 9, 1 (1939)
- Weinbren K. : J. Path. and Bact. 64, 395 (1952)
- Werthemann A. u. G. Bodoky : Schweiz. Zschr. Path. u. Bakt. 10, Suppl. 176 (1947)
- Young L. : New Engl. J. Med. 1947, 237, 225
- Ziegler E. : Schweiz. med. Wschr. 10, 75 (1945)
- Zollinger H. U. : Helv. paed. acta, Series D, suppl. II
- Zollinger H. U. : Die interstitielle Nephritis. Karger, Basel 1945.

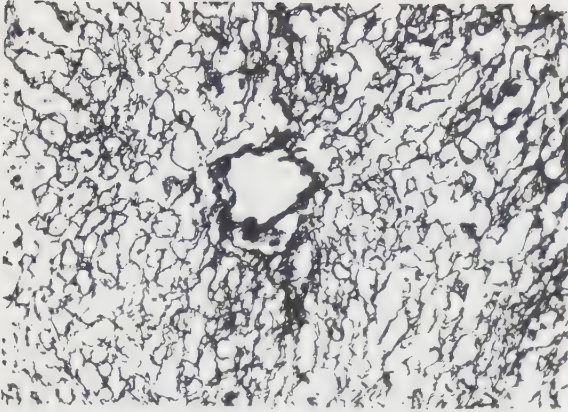


Abb. 1. Aufgesplitterte und verdickte Silberfasern um eine Zentralvene.
Vergr. 240 x. Silberfaserfärbung.

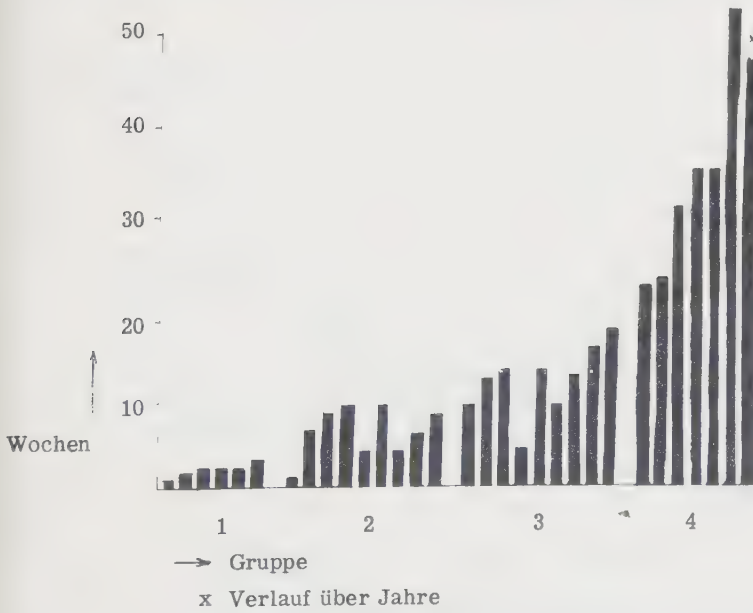


Abb. 2. Erkrankungsdauer und Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Gruppen

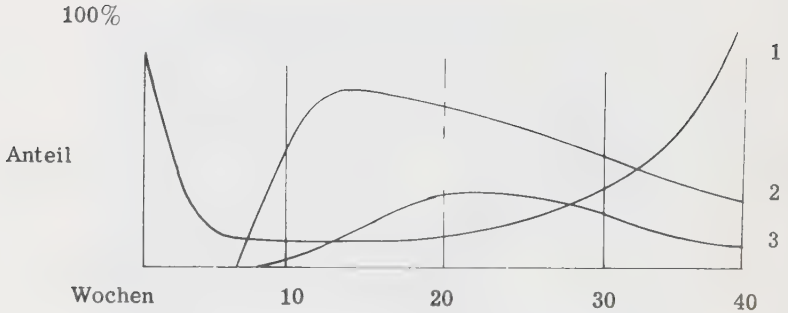


Abb. 3. Im Verlauf der Krankheit wechseln die prozentualen Anteile der Gewebe im Leberläppchen. Das Leberparenchym (1) ist durch Nekrose anfänglich stark dezimiert, wird später regeneriert und kann das Anfangsstadium überschreiten (hypertrophische Form). Der Anteil an postdystrophischen Bindegewebe (2) steigt in der ersten Phase stark an, um dann infolge Schrumpfung und Parenchymdruck langsam abzusinken. - Zurückdrängung der panlobulären Bindegewebsvermehrung (3) infolge Regeneration des Leberparenchyms.

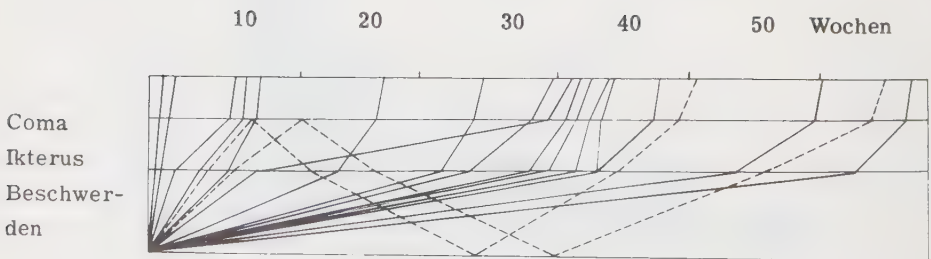


Abb. 4. Klinischer Verlauf der Virushepatitiden

Ausgezogene Linien: Einfach progredienter Verlauf

Gestrichelte Linien: Schubweise-rezidivierender Verlauf

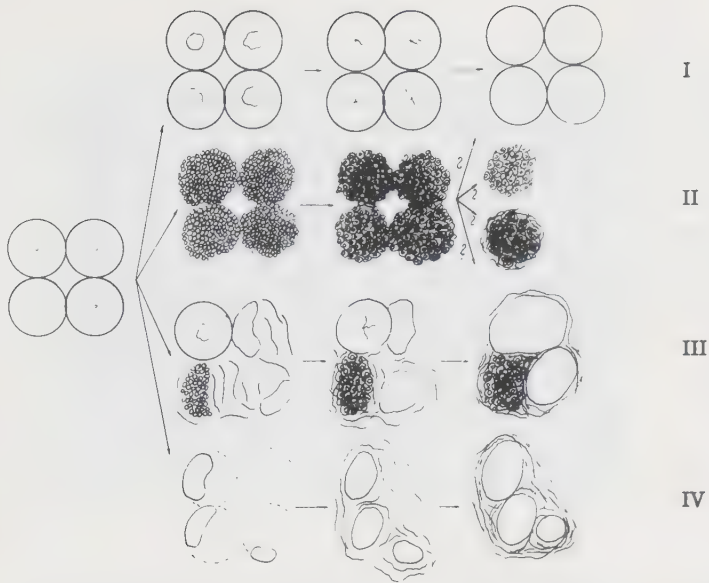


Abb. 5. Schematische Darstellung der Pathogenese der verschiedenen posthepatitischen Lebercirrhosen:

- I:** Zentrale Nekrosen → zentrale Fibrosen → Ausheilung
- II:** Hepatose → diffuse panlobuläre Cirrhose. Die einzelne (dissoziierte) Leberzelle von feiner kollagener Faser umschlossen. - Ausgang unbestimmt.
- III:** Mischform: Zentrale Nekrose → Ausheilung
Hepatose → diffuse Cirrhose
Massive Nekrose → posthepatitische Narbe
- IV:** Massive Nekrosen → Ersatzbindegewebe → reine postdystrophische Cirrhose

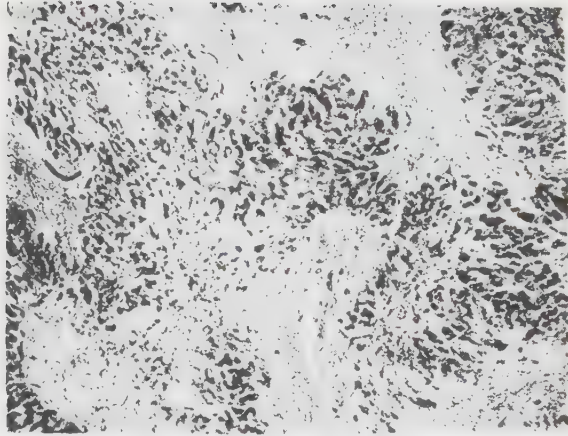


Abb. 6. Mischform einer posthepatitischen Lebercirrhose

Strangförmiges Ersatzbindegewebe neben panlobulärer Bindegewebsvermehrung zwischen den einzelnen Leberzellen und Zellbalken.
Vergr. 120 x. HE - Färbung.

Curriculum vitae

Ich bin Bürger der Stadt Luzern, wo ich am 22. November 1926 geboren wurde. Nach der Primarschule besuchte ich die Kantonsschule Luzern und schloss im Jahre 1946 mit der Maturität ab. Das erste propädeutische Examen bestand ich an der Universität Fribourg, worauf ich meine Studien an der Universität Zürich fortsetzte. Im Frühjahr 1950 absolvierte ich ein Semester an der medizinischen Fakultät Paris. Nach Zürich zurückgekehrt, legte ich im Herbst 1952 das Staatsexamen ab.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. U. Zollinger für die Ueberlassung des Themas, sowie für die mannigfachen Anregungen zu dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

